

Münster. 982.N270 Med Diss.
Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen Wilhelms-
Universität, Münster in Westfalen
(Direktor: Professor Dr. med. et phil. H. Freund)

Über Komplexverbindungen von Erdalkalien mit Antipyreticis

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster

vorgelegt von

Friedrich Gastreich

Zahnarzt

aus Castrop-Rauxel

Druck der Regensberg'schen Buchdruckerei Münster i. W.

Dekan: Prof. Dr. Herzog

Referent: Prof. Dr. Freund



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westf. Wilhelms-Universität zu Münster (Westf.)

A. Einleitung.

Die Komplexverbindungen der Erdalkalien Strontium und Calcium mit Harnstoff ermöglichen die parenterale Zufuhr von Dosen, die in Form ihrer ionisierten Salze starke Giftwirkungen haben würden. Andererseits gelingt es aber auch bei dieser Art der Zufuhr diejenigen therapeutischen Wirkungen zu erzielen, die den Ionen des Sr oder den Ionen des Ca. zukommen. Vermutlich werden wohl aus den Komplexen allmählich die Erdalkalitionen abgespalten. Vielleicht ermöglichen die veränderten Eindringungsbedingungen der Komplexverbindungen auch eine andere Art der Verteilung im Körper. Was für die bisher gebrauchten Harnstoffkomplexverbindungen gilt, ist auch bei den Komplexverbindungen möglich, bei denen organische Körper mit ausgesprochener pharmakologischer Eigenwirkung mit Erdalkalisalzen verbunden werden. Eine solche Komplexverbindung des Strontium-Sulfo-Salizylats mit Pyramidon ist von Berning¹⁾ untersucht worden. Dabei hat sich ergeben, daß dadurch Kombinationswirkungen erzielbar sind, die quantitativ und zum Teil auch qualitativ ein von der Pyramidonwirkung abweichendes Wirkungsbild ergeben haben. Für die folgenden Untersuchungen standen zwei von Professor Kaufmann (pharmazeutisch-chemisches Institut der Universität Münster) hergestellte Komplexverbindungen zur Verfügung, das Strontium-Jodid + 2 Pyramidon und das Calcium-Nitrit + 1 Antipyrin. Die Untersuchung hatte die Aufgabe, zunächst die Toxizität und ferner die wichtigsten pharmakologischen Wirkungen der neuen Komplexverbindungen quantitativ mit den darin enthaltenen Antipyretica zu vergleichen.

Zur Untersuchung kamen:

- 1) Toxizität an weißen Mäusen,
- 2) Analgetische Wirkung an weißen Mäusen,
- 3) Die Wirkung auf den Blutdruck am Kaninchen und
- 4) auf die Körpertemperatur.
- 5) Methaemoglobinbildende Wirkung des $\text{Ca}(\text{NO}_2)_2$ 1 Antipyrin.

¹⁾ Inauguraldissertation, noch nicht erschienen.

B. Untersuchungen.

I. Sr J₂ • 2 Pyramidon.

1. Toxizität an weißen Mäusen.

Zur Bestimmung der toxischen Dosis und der analgetischen Wirkung wurden ausschließlich weiße Mäuse mit einem Durchschnittsgewicht von 20 g. verwandt. Jedes Tier wurde nur einmal benutzt. Zur Verabreichung der Substanzen wurde die subcutane Applikation gewählt. Die Injektion wurde am Rücken, seitlich der Wirbelsäule vorgenommen und, um ein Zurückfließen der Lösung zu vermeiden, wurde die Einstichstelle mit einer Kollodiumlösung überstrichen. Für jede Injektion wurde nicht mehr als 1 ccm genommen. Die Substanzen waren in 0,85% Na Cl-Lösung gelöst.

Wie Tabelle 1 zeigt, betrug die sicher tödliche Dosis von Pyramidon 6,5 mg. pro 20 g. Maus, während die kleinste letale Dosis bei 6 mg. lag.

Tabelle 1.
Toxizitätsprüfung von Pyramidon.

Versuch	subcutan mg/20 g Maus	Anzahl der Tiere	Verhalten	Es starben
1	8	1	Krämpfe	1
2	7	3	„	2
3	6,5	2	„ (let. Dos.)	2
4	6	6	l. Krämpfe	1
5	5,5	4		
6	5	2		

Die Toxizitätsprüfung der neuen Verbindung ergab folgende Resultate:

Tabelle 2.
Toxizitätsprüfung von Sr J_2 2 Pyramidon.

Versuch	subcutan mg/20g Maus	Anzahl der Tiere	Verhalten	Es starben	entspr. Pyramidon
1	13,9	4	Krämpfe	4	8
2	13	4	„	3	(l. D) 7,5
3	12,1	3	l. Krämpfe		7
4	11,3	7	„	2	6,5
5	10,4	4	„	1	6
6	9,5	3	„	1	5,5
7	8,7	5	„	1	5

Die Tabelle 2 ist so angeordnet, daß jeweils die Pyramidonmengen zugrundegelegt wurden, die in der verwandten Dosis der Komplexverbindung enthalten waren. Die Tabelle zeigt, daß die sicher tödlich wirkende Dosis der Komplexverbindung bei 13 mg, entsprechend 7,5 Pyramidon, gelegen ist. Noch bei 12 mg, entsprechend 7 mg Pyramidon, überlebten alle Tiere. Bei weiterem Heruntergehen der Dosis zeigte sich, daß die Toxizität höher war als dem Pyramidongehalt entsprach. Als kleinste letale Dosis wurde 8,7 mg, entsprechend 5 mg Pyramidon, festgestellt, bei der von 5 Tieren noch 1 starb. Als Nebenbeobachtung konnte in diesem Versuche festgestellt werden, daß schon bei den Dosen 8,7 mg, entsprechend 5 mg Pyramidon, bis zu 11,3 mg, entsprechend 6,5 mg Pyramidon, Krämpfe auftraten, während die geringste Krampfdosis des Pyramidons etwas höher lag.

2. Analgetische Wirkung an weißen Mäusen.

Die analgetische Wirkung wurde in der Weise geprüft, daß nicht das nach Haffner und Hesse¹⁾ vorgeschlagene Verfahren, Mäuse mit einer Klemme an der Schwanzwurzel zu kneifen, oder der Vorschlag von Lebermann,²⁾ Säuretropfen auf die Haut zu bringen, zur

¹⁾ A. e. P. P. Bd. 158, S. 233.

²⁾ F. Lebermann Zeitschr. f. Biol. 1922 Bd. 75. S. 239.

Anwendung gelangte, da der applizierte Schmerzreiz seiner Intensität nach sich nicht gleichmäßig gestalten läßt, sondern wir entschieden uns für das von Pohle und Spieckermann¹⁾ angegebene Verfahren. Man näherte eine rotglühende Platinschlinge in Form einer leichten Berührung zunächst der Schnauze einer normalen Maus, die sofort mit einer heftigen Abwehrbewegung des Kopfes und der Vorderextremitäten reagierte. Bei einer genügend analgetisch gemachten Maus unterblieb diese Reaktion oder war stark herabgesetzt und blieb bei wiederholten Versuchen dieselbe.

Aus der Tabelle 3 ersieht man eine deutliche analgetische Wirkung bei 5 mg Pyramidon. Die unter 5 mg liegenden Dosen geben eine Abschwächung bzw. keine Beeinflussung.

Tabelle 3.
Analgesieprüfung von Pyramidon.

Versuch	Anzahl der Mäuse	subcutan mg/20 g Maus	Analgesie	Abschwä- chung	keine Wirkung
1	2	5	2		
2	2	4,5		2	
3	3	4		3	
4	2	3,5		2	
5	1	3		1	
6	1	2,5		1	
7	1	2			1
8	1	1,5		1	
9	1	1		1	

Im folgenden zeigt die Analgesieprüfung der Komplexverbindung, daß die analgetische Dosis bei 7,8 mg, entsprechend 4,5 mg Pyramidon liegt. Beim Heruntergehen der Dosis ergab sich, daß die analgetische Wirkung größer war, als dem Pyramidongehalt entsprach. Als geringste analgetische Dosis wurde 5,02 mg, entsprechend 3 mg Pyramidon, gefunden. Unterhalb dieser Werte konnte nur eine Abschwächung der Abwehrreaktion, also eine Hypanalgesie verzeichnet werden.

¹⁾ A. e. P. P. Bd. 162, S. 685.

Tabelle 4.
Analgesieprüfung von Sr J_2 2 Pyramidon.

Versuch	Anzahl der Mäuse	subcutan mg/20 mg Mäuse	Anal- gesie	Ab- schwä- chng	keine Wirkung	entsprech. Pyramidon
1	6	7,8	5	1		4,5
2	4	6,9	2	2		4
3	4	6,1	3	1		3,5
4	4	5,02	2	2		3
5	3	4,33		3		2,5
6	2	3,5		1	1	2
7	2	2,6		1	1	1,5
8	2	1,73		1	1	1

Die Untersuchungen ergaben also eine höhere analgetische Wirkung der Komplexverbindungen gegenüber der gleichen Pyramidonmenge.

3. Die Wirkung auf den Blutdruck am Kaninchen.

Die Blutdruckmessung geschah in üblicher Weise an der Carotis mit dem Hg-Manometer.

Die Gerinnungshemmung erfolgte in der Anordnung nach Trendelenburg. Zur Narkose wurde 20% Urethanlösung in einer Dosis von 5 ccm pro kg Körpergewicht verwandt. Die Applikationen geschahen intravenös.

Liermann¹⁾ fand bei seinen intravenösen Einzelinjektionen, daß bei 10 mg Pyramidon pro kg Körpergewicht eine minimale Blutdrucksenkung eintritt. Bei den intravenösen Einzelinjektionen unserer Komplexverbindung Sr J_2 2 Pyramidon trat eine minimale Blutdrucksenkung erst bei einer Dosis von 20 mg pro kg Körpergewicht (5 prozentige Lösung), entsprechend 12 mg/kg Pyramidon, auf. Es ist hieraus ersichtlich, daß für die intravenöse Einführung gegenüber dem Pyramidon eine höhere Dosis der neuen Komplexverbindung notwendig ist, um eine Blutdrucksenkung zu erreichen.

¹⁾ Inauguraldissertation, noch nicht veröffentlicht.

4. Die Wirkung auf die Körpertemperatur beim Kaninchen.

Die Wirkung des Sr J_2 2 Pyramidon auf die Körpertemperatur wurde bei subcutaner Applikation untersucht. Als Versuchstiere wurden ausschließlich Kaninchen benutzt. Die Substanzen wurden in redestilliertem Wasser gelöst. Die rectale Messung der Körperwärme geschah mittels Normalthermometer. Zur Erklärung nachfolgender Tabelle sei allgemein folgendes gesagt. Da die Temperatur der Kaninchen an verschiedenen Tagen erhebliche Differenzen aufweist, die offenbar alle in die Breite des Normalen fallen, andererseits die temperaturherabsetzenden Mittel stärkere Senkungen machen, wenn die Anfangstemperaturen über $38,5^0$ liegen, so wurden Temperatursenkungen nur dann bewertet, wenn die Differenz mindestens $0,5^0$ betrug und unter $38,5^0$ ging. Als deutliche temperaturherabsetzende Dosis wurde erst die angesehen, bei der die Temperatur unter 38^0 stand. Die Dosen verstehen sich pro kg Körpergewicht. Die Anordnung der Tabellen ist die von Schnepel¹⁾ in seiner Arbeit „Über Krampfgiftcharakter der Antipyretica“ beschriebene.

In Tabellen 5 und 6 sind die Ergebnisse der Versuche mit Pyramidon und Sr J_2 2 Pyramidon bei subcutaner Injektion einer 2 prozentigen Lösung angegeben.

Tabelle 5.
Pyramidon 1 : 50 subcutan nach Schnepel.²⁾

Dosen in g.	0,01	0,03	0,04	0,05	0,06	0,08	0,11	etc.
Zahl der Kaninchen	6		2	2	2	2	2	
Keine Wirkung	6		1					
Temperatursenkung								
bis 39^0								
„ $38,5^0$				2				
„ 38^0					2			
unter 38^0						2	2	

¹⁾ Schnepel. A. e. P. P. Bd. 127, S. 236. — ²⁾ Schnepel l. c.

Tabelle 6.

Sr J₂ 2 Pyramidon 1 : 50 subcutan.

Dosen in g.	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,08	0,1
entsprechende Pyramidonmenge	0,006	0,012	0,018	0,024	0,03	0,036	0,05	0,06
Zahl der Kaninchen	2	1	1	1	2	1	1	2
Keine Wirkung								
Temperatursenkung								
bis 38,5°	2	1	1					
„ 38°				1				
unter 38°					2	1	1	2

Die sicher temperaturherabsetzende Dosis für Pyramidon betrug 0,08 g pro kg Körpergewicht. Die Komplexverbindung wirkte bei 0,05 g, entsprechend 0,03 g/kg Pyramidon, sicher antipyretisch. Die antipyretische Dosis des Sr J₂ 2 Pyramidon ist also viel kleiner, als die des Pyramidons.

II. $\text{Ca}(\text{NO}_2)_2 \cdot 1$ Antipyrin.

Die Untersuchungen des $\text{Ca}(\text{NO}_2)_2 \cdot 1$ Antipyrin wurden nach derselben Anordnung wie der der ersten Komplexverbindung vorgenommen.

1. Toxizität an weißen Mäusen.

Die mittlere letale Dosis von Antipyrin (Tabelle 7) betrug 20 mg pro 20 g Maus; die kleinste letale Dosis lag bei 15 mg/20 g.

Tabelle 7.

Toxizitätsprüfung von Antipyrin.

Versuch	subcutan mg 20 g Maus	Anzahl der Mäuse	Verhalten	Es starben
1	22	3	Krämpfe	3
2	20	5	„	4 (let. D.)
3	15	3	l. Krämpfe	1

Die Untersuchungen, deren Ergebnisse die Tabelle 8 zeigt, sind nach demselben Schema unternommen worden, wie die des Sr J_2 2 Pyramidon, nämlich in der Weise, daß jeweils die Antipyrinmengen zugrundegelegt wurden, die in der verwandten Dosis der Komplexverbindung enthalten waren. Die Toxizitätsprüfung der zweiten Komplexverbindung ergab nachfolgende Resultate:

Tabelle 8.

Toxizitätsprüfung von $\text{Ca}(\text{NO}_2)_2 \cdot 1$ Antipyrin.

Versuch	subcutan mg/20 g Maus	Anzahl der Mäuse	Verhalten	Es starben	entspr. Antipyrin
1	35	4	Krämpfe	4	20
2	26,3	3	„	3	15
3	21	4	„	3	12
4	17,5	2	l. Krämpfe	2	10
5	14	2	„	2 (l. D.)	8
6	10,5	2	„	1	6
7	8,75	3			5

Die sicher tödliche Dosis der Komplexverbindung liegt wie die Tabelle 8 zeigt, bei 14 mg entsprechend 8 mg Antipyrin. Als geringste letale Dosis ergab sich eine Menge von 10,5 mg, entsprechend 6 mg Antipyrin, wobei von 2 Tieren noch 1 starb. Es ist hieraus ersichtlich, daß die toxische bezw. die letale Dosis der Komplexverbindung bei weitem kleiner ist, als die des Antipyrins.

2. Analgetische Wirkung an weißen Mäusen.

In folgenden sind die Ergebnisse der Analgesiewirkung niedergelegt, die mit Antipyrin und der Komplexverbindung gewonnen sind.

Tabelle 9.
Analgesiewirkung von Antipyrin.

Versuch	Anzahl der Mäuse	subcutan mg/20 g Maus	Analgesie	Ab- schwächung	keine Wirkung
1	2	12	2		
2	2	10	2		
3	2	8	1	1	
4	2	6		1	1
5	2	4		1	1
6	2	2			2

Tabelle 10.
Analgesiewirkung vom Ca (NO₂)₂ 1 Antipyrin.

Versuch	Anzahl der Mäuse	subcutan mg/20 g Maus	Anal- gesie	Ab- schwä- chung	keine Wirkung	entspr. Antipyrin
1	3	7,9	3			4,5
2	3	7	3			4
3	3	6,1	1	2		3,5
4	3	5,3	1	2		3
5	3	4,4	1	2		2,5
6	3	3,5	1	1	1	2
7	3	1,75		2	1	1

Die kleinste analgetische Wirkung des Antipyrins findet sich bei einer Menge von 8 mg/20 g, während die unterhalb dieses Wertes liegenden Dosen eine Abschwächung der Analgesie bezw. keine Wirkung zeigten. Bei der Komplexverbindung fand sich die unbedingt analgetische Grenze bei 7 mg, entsprechend 4 mg Antipyrin. Unterhalb dieser Dosis zeigte sich bei 4,4 mg, entsprechend 2,5 mg Antipyrin, die kleinste analgetische Grenze.

3. Die Wirkung auf den Blutdruck am Kaninchen.

Die Blutdruckwirkung des Antipyrins ist äußerst gering (Coppola,¹⁾ Filehne²⁾.) Zur Mühlen³⁾ injizierte z. B. im Verlauf von 2'30" 50—100 mg einer Katze intravenös mit dem Erfolge, daß sich der Blutdruck nicht wesentlich änderte. In den Versuchen von Liermann⁴⁾ mit intravenösen Einzelinjektionen von 4—40 mg/kg Körpergewicht blieb der Blutdruck unverändert. Oberhalb 40 mg trat nach einer kurzdauernden Blutdrucksenkung eine Blutdrucksteigerung ein. Bei den Untersuchungen unserer Komplexverbindungen ergab sich nach intravenöser Applikation schon bei einer Menge von 25 mg/kg Körpergewicht, entsprechend 7,5 mg Antipyrin, eine minimale Blutdrucksenkung. Hieraus ergibt sich, daß bei intravenöser Injektion, verglichen mit Antipyrin für die Komplexverbindung kleinere Dosen benötigt werden müssen, um eine Blutdruckänderung zu erzielen.

4. Die Wirkung auf die Körpertemperatur beim Kaninchen.

Im folgenden geben wir die Untersuchungen über die Temperaturwirkung des Antipyrin und der Komplexverbindung nach subcutanen Injektionen wieder:

¹⁾ Coppola, Ann. chimica medicofarmac. et di farmacol. Ser. IV, 1, 33, zit. n. Rohde.

²⁾ Filehne, Zeitschr. f. klin. Med. Nr. 32.

³⁾ Von und Zur Mühlen, Diss. Dorpat (Jurjew) 1894.

⁴⁾ Liermann l. c.

Tabelle 11.

Antipyrin 1 : 50 subcutan.

Dosen in g.	0,01	0,02	0,03	0,04	0,06	0,08	0,1
Zahl der Kaninchen	1	1	1	1	1	1	1
Keine Wirkung	1	1	1	1	1	1	1
Temperatursenkung bis 38,5°			1	1			
„ 38°					1		
unter 38°						1	1

Tabelle 12.

Ca NO₂)₂ 1 Antipyrin, 1 : 50 subcutan.

Dosen in g.	0,01	0,02	0,04	0,05	0,07	0,08	0,1
entsprechend Antipyrin	0,003	0,006	0,012	0,015	0,018	0,024	0,03
Zahl der Kaninchen	2	1	1	2	1	1	2
Keine Wirkung							
Temperatursenkung bis 38,5°	1						
„ 38°	1	1					
unter 38°			1	2	1	1	2

Kleinere Temperatursenkungen bis 38° traten schon bei 0,06 g. Antipyrin auf. Die sicher antipyretische Dosis lag bei 0,08 g/kg Körpergewicht (Tabelle 11). Als minimale antipyretische Dosis senkung bis 38° wurden 0,02 g. der Komplexverbindung, entsprechend 0,006 g. Antipyrin festgestellt, während die sicher temperaturherabsetzende Dosis bei 0,04 g., entsprechend 0,12 g. Antipyrin, gelegen ist. Hieraus ersieht man, daß die antipyretische Dosis der Komplexverbindung kleiner ist als die des Antipyrins.

5. Methaemoglobinbildende Wirkung des Ca (NO₂)₂ 1 Antipyrin.

Von den Nitriten ist bekannt, daß sie das Haemoglobin in Methaemoglobin umwandeln. Es war die Frage, ob die Komplex-

verbindung das Auftreten dieser Nitritwirkung verhinderte. Ein Versuch zeigte, daß bei einer 1 prozentigen $\text{Ca}(\text{NO}_2)_2$ 1 Antipyrin-Lösung eine sichtbare Braunfärbung, das Anzeichen für eine Methaemoglobinbildung, festzustellen war.

C. Zusammenfassung.

Die beiden angewandten Komplexverbindungen zeigen eine deutliche Abänderung der Wirkungsstärke der Antipyretica. Die Toxizität des Sr J_2 2 Pyramidon ist höher, die des $\text{Ca}(\text{NO}_2)_2$ 1 Antipyrin niedriger, als dem Gehalt der Antipyretica entspricht. Die blutdrucksenkende Wirkung ist mit Dosen erzielbar, die unter den entsprechend wirkenden Mengen der Antipyretica liegen. Die Blutuntersuchung des $\text{Ca}(\text{NO}_2)_2$ 1 Antipyrin zeigte eine methaemoglobinbildende Wirkung. Gegenüber den schädigenden sind die therapeutischen Wirkungen wesentlich verstärkt. Dies gilt besonders für die Temperaturherabsetzung, die mit $\frac{5}{8}$ bzw. $\frac{1}{2}$ der beiden Komplexverbindungen erzielbar ist und für die analgetische Wirkung, die gegenüber den Antipyretica beträchtlich größer ist.

Lebenslauf.

Geboren wurde ich am 2. März 1905 zu Castrop-Rauxel als Sohn des verstorbenen prakt. Arztes des San.-Rat Dr. med. Wilhelm Gastreich und seiner Ehefrau Ottilie geb. Grote. Dort besuchte ich die Volksschule und das Realgymnasium, welches ich Ostern 1926 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Darauf wandte ich mich dem Studium der Zahnheilkunde zu, bestand zu Anfang des W. S. 1927/28 die Zahnärztliche Vorprüfung in Heidelberg und studierte im vierten Semester in München. Dann kehrte ich nach Heidelberg zurück und bestand Ende April 1930 das Zahnmedizinische Staatsexamen. Sodann übernahm ich für zwei Jahre eine zahnärztliche Assistentenstelle in Dortmund.

